

STUDIENABLAUF DETECT IV

Visiten	Screening- visite	Einschluss- visite	Kontroll- visiten	Abschluss- visite	Follow-up- visiten
Zeitpunkt	≤ 21 Tage vor Einschluss- visite	≤ 21 Tage nach Screening- visite	Alle 3-4 Wochen (Everolimus/Ribo- ciclib-Kohorte) Alle 6 Wochen (Eribulin-Kohorte)	<u>12 Monate nach</u> <u>1. Dosis/ nach</u> <u>12 Monaten</u> oder bei Therapieabbruch (z.B. wegen Progress)	2 bis 4 Wochen nach Abschluss- visite, dann alle 3 Monate
Zeitraum	Vorbehandlung – Evaluierungsphase		Behandlungsphase		Follow-Up- phase
Pat.-Einverständnis Nr. 1 (Blutentnahme für CTC-Bestimmung und Bestimmung des HER2- Status auf den CTCs ¹)	X				
Pat.-Einverständnis Nr. 2 ¹		X			
Pat.-Einverständnis Nr. 3 (Blutentnahmen i.R. des translationalen Forschungsprojekts) ^{1,2}		X			
Vergabe der Patienten- Identifikationsnummer	X				
Demographische Daten (Geburtsjahr)*	X				
Datum der primären Tumordiagnose*	X				
Informationen über die primäre Brustkrebserkrankung (TNM*, Histologie*, Grading*, Lokalisation**, Operation**)	X				
Informationen über die Metastasen (Datum der Diagnose*, Lokalisation*, Operation**)	X				
HER2 Status des Primärtumors und/oder der Metastasen	X				
Hormonrezeptorstatus des Tumorgewebes ^{4*}	X				
Adjuvante/Neoadjuvante Therapie**	X				
Anzahl vorangegangener Chemotherapien in palliativer Situation*, Art der Therapien im metastasierten Stadium**	X				
Blutentnahme für die CTC-Bestimmung im Rahmen der klinischen Studie (Patientinneneinverständnis Teil 3 nicht erforderlich)	X ⁵ Screening- Kit		X ¹⁷ (Analyse Kit); nur Everolimus/Ri- bociclib Kohorte (<u>alle</u> <u>12 Wochen</u>)	X ¹⁷ (Analyse Kit)	
Blutentnahmen i.R. des translationalen Forschungsprojekts	X ⁶ (im Screening-Kit enthalten)	X ¹⁹ Analyse-Kit	X ¹⁹ (Analyse Kit; Woche 3- 4 und 9–12)		
Größe und Gewicht der Patientin		X			
Anamnese / Voroperationen		X			
Begleiterkrankungen		X			
Andauernde Toxizitäten aufgrund vorangegangener antineoplastischer Therapien ³		X			
Vorangegangene antineoplastische		X			

Visiten	Screening-visite	Einschluss-visite	Kontroll-visiten	Abschluss-visite	Follow-up-visiten
Medikation, andere relevante Vor-Medikation					
Begleitmedikation		X	X	X	X
Dokumentation und Prüfung der Eignung der geplanten endokrinen Therapie in Kombination mit Everolimus/Ribociclib		X			
Behandlung gemäß Prüfplan		X	X	X ¹⁶	
Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur)		X	X	X	
Körperliche Untersuchung		X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse		X	X	X	X
Blutbild ⁷		X ^{9,20}	X ^{20, 21}	X ²⁰	
Klinische Chemie ⁸		X ⁹	X ²⁰	X	
<u>Schwangerschaftstest (nur Eribulinkohorte)</u>		X ⁹	X	X	
Tumorbeurteilung gemäß der RECIST Leitlinien (Version 1.1) ¹² (siehe Protokoll Abschnitt 10.2.1.)		X ¹⁵	X ¹¹		
Tumormarker ¹⁸		X	X		
12-Kanal EKG		X ¹⁰	X ²⁰	X	
Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -BR23)		X ¹³	X	X	
Durchsicht der Ein- und Ausschlusskriterien		X			
<u>Ausgabe von Everolimus/Ribociclib</u>		X			
<u>Zusätzliche Ausgabe von Everolimus/Ribociclib falls notwendig</u>			X		
<u>Tablettenzählung (Everolimus/Ribociclib)</u>			X	X	
<u>Einsammeln der ungebrauchten Everolimus/Ribociclib-Tabletten</u>				X	
Erinnerung der Patientin an die geplanten Follow-up Visiten				X	
Überleben			X	X	X

¹ vgl. Abschnitt 16.4

² Die Patientin kann auch an der Studie teilnehmen, wenn sie ihr Einverständnis hierfür nicht gegeben hat. In diesem Fall darf kein Material für das translationale Forschungsprojekt gesammelt und verwendet werden.

³ vgl. Abschnitt 11.1

⁴ Östrogen- und Progesteronstatus jeweils als positiv oder negativ eingestuft

⁵ Das Ergebnis muss vor dem Einschlussbesuch vorliegen. Die Blutentnahme zur Bestimmung von zirkulierenden Tumorzellen und Bestimmung des HER2-Status auf den CTCs sollte mit einem Mindestabstand von 1 Woche zu einer vorangegangenen antineoplastischen Therapie stattfinden.

⁶ ggf.: zusätzliche Blutentnahme bei Patientinnen, die ihre Einwilligung zur Teilnahme am translationalen Forschungsprojekt gegeben haben (Bestandteil der Pat.-Info und der Einverständniserklärung Teil 1). Die dazugehörigen Blutröhrchen sind im Screening-Kit enthalten. Wenn eine Patientin diese Blutentnahme ablehnt, kann sie dennoch an der Studie teilnehmen.

⁷ muss beinhalten: Hämoglobin, Hämatokrit, Zählung der Erythrozyten, Differentialblutbild, Zählung der Thrombozyten

⁸ muss beinhalten: Bilirubin (total und direkt), ALT, AST, Albumin, Serum Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Magnesium, Nüchternblutzucker, Triglyzeride (nüchtern) und Cholesterin (nüchtern); Ribociclib-Arm: Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, GGT, AP und LDH; bei der Einschlussvisite und klinischer Indikation: Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyzeride. Leberfunktionstests: vor der Einleitung der Behandlung und jeweils vor Beginn der ersten 6 Zyklen und danach, falls klinisch erforderlich.

- ⁹ Ergebnisse dürfen nicht älter als 7 Tage sein
- ¹⁰ Ergebnisse dürfen nicht älter als 3 Wochen sein
- ¹¹ Alle 12 Wochen nach Beginn der palliativen Behandlung (je nach individuellem Behandlungsschema) oder falls medizinisch indiziert. Generell soll die Kontrolle des Therapieansprechens zusammen mit der Bestimmung der CTCs erfolgen.
- ¹² Bei jeder Beurteilung muss dieselbe Methode verwendet werden.
- ¹³ Ergebnisse dürfen nicht älter als 1 Woche sein
- ¹⁴ nur wenn medizinisch indiziert
- ¹⁵ Ergebnisse dürfen nicht älter als 6 Wochen sein
- ¹⁶ Dokumentation der Behandlung am Ende der Behandlungsphase und Dokumentation der geplanten Therapie im Anschluss
- ¹⁷ CTC Bestimmung mittels Analyse Kit sollte im Everolimus/Ribociclib-Arm im Rahmen der klinischen Studie alle 3 Monate erfolgen (entfällt beim Eribulin-Arm). Generell soll die Kontrolle des Therapieansprechens (z.B. CT) zusammen mit der Bestimmung der CTCs erfolgen. Reguläre Bestimmung der CTCs in beiden Kohorten bei Studienende (End of treatment, Progress etc.) mittels Analyse-Kits.
- ¹⁸ Tumormarker werden bei jeder Tumorevaluation bestimmt: CA15-3 obligat, CA125 und CEA optional
- ¹⁹ CTC Bestimmung im Rahmen der translationalen Forschungsprojekte (nur bei Vorliegen der Einverständniserklärung Teil 3) mittels Analyse-Kit in Woche 3-4 sowie in Woche 9 – 12 (In der Eribulin-Kohorte sollte die CTC-Bestimmung nach Zyklus 1 und 3 erfolgen, bei der Everolimus-Kohorte sollte der Zeitpunkt im o.g. Zeitraum liegen)
- ²⁰ Ribociclib-Kohorte:
EKG: Zyklus 1 d14, dann zu Beginn des zweiten Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich.
Leberfunktionstest: vor der Einleitung der Behandlung, während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen, danach zu Beginn jeder der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich.
- ²¹ Eribulin-Kohorte: Differential-Blutbild vor jeder Gabe.

*Diese Daten müssen beim Screening-Visit erhoben werden. Eine Teilnahme am Screening ist ohne diese Daten nicht möglich.

**Die Patientin kann auch ohne Dokumentation dieser Daten gescreent werden. Die Erhebung und Dokumentation wird zusätzlich vergütet.

